

⑫ 公開特許公報(A)

平3-287531

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 31/19

35/78

識別記号

ACJ
ABE

C

庁内整理番号

6971-4C

6971-4C

7180-4C

⑭ 公開

平成3年(1991)12月18日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 肺炎治療薬

⑯ 特 願 平2-83037

⑰ 出 願 平2(1990)3月31日

⑱ 発 明 者 川 口 昇 栃木県河内郡南河内町薬師寺3261-1 グリーントウン
175-1-5

⑲ 発 明 者 島 田 信 一 栃木県宇都宮市兵庫塚1-10-2 県営住宅211

⑳ 発 明 者 小 清 水 弘 一 奈良県奈良市法蓮山添西町856-10

㉑ 発 明 者 大 東 肇 京都府京都市山科区御陵大岩19

㉒ 出 願 人 雪印乳業株式会社 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号

㉓ 代 理 人 弁理士 舟橋 榮子

明 細 書

1. 発明の名称

肺炎治療薬

2. 特許請求の範囲

- (1) ウルソール酸又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする肺炎治療薬。

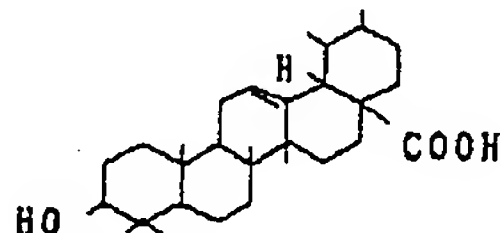
3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、トリテルペンの一種を含有する肺炎治療薬に関する。

(従来の技術)

ウルソール酸(ursolic acid)は、ツツジ科植物ウワウルシの葉、実より得られたウルサン骨格を有するトリテルペンの一種であり、以下の構造式を有する物質である。



このウルソール酸は、カキ、サンザシ、ウツボ

グサなどの植物体に広く分布していることが知られている。また、リンゴ、西洋ナシなど多くの果実表面のワックス様物質もウルソール酸であり、主に医薬品あるいは食品の乳化剤として用いられている。

このウルソール酸は、一般的な有機溶剤、例えばメタノールやエタノールなどのアルコール類を用い、日常食する果実や漢方生薬として用いられる植物体から簡単に抽出することが出来る。

一方、肺炎は胆道疾患やアルコール類の多量摂取などによって膵臓内でトリプシンを始めとする膵酵素が活性化し、膵臓が自己消化する疾患であり、膵浮腫、出血壊死、膵より逸脱した酵素や二次的に生じた物質による多臓器不全など様々の病態を呈することが知られている。

現在のところ、この疾患に対する薬物療法としては抗酵素剤が用いられている(肝胆膵、第15巻、第55~62頁、1987年)。特に、抗トリプシン剤であるグアジニノ化合物は広く用いられている。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、グアジニノ化合物は血中半減期が短いなどの欠点を有し、より有効な薬物の開発が求められている現状にある。

本発明者らは、上述した状況に鑑み、有用な肺炎治療薬を開発することを目的として、鋭意研究を重ねてきた結果、ウルソール酸又はその塩がトリプシン阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

(課題を解決するための手段)

本発明は、ウルソール酸又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする肺炎治療薬である。

ウルソール酸としては天然物由来、合成物由来のいずれの化合物も用いることができ、ウルソール酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などを有効成分として用いることができる。

また、本発明の肺炎治療薬を患者に投与する場合には、症状の程度、患者の年齢、健康状態、体重などの条件によって異なり、特に限定はされないが、成人1日当たり約5mg~1,000mgを経口あ

るいは非経口的に1日1回もしくはそれ以上投与すればよい。

投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、注射剤などを挙げることができる。

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤などを加えた後、常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの薬剤とする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、ブドウ糖、マンニトール、結晶セルロースなど、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど、崩壊剤としては、例えばデンプン、寒天、炭酸カルシウムなど、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものを、それぞれ用いることができる。錠剤、顆粒剤は必要に応じ、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピル

セルロースなどで被膜してもよいし、2以上の層で被膜してもよい。更に、ゼラチンのような吸収され得る物質のカプセルでもよい。

注射剤を調製する場合は、主薬に必要な応じ、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加して、常法により静脈内用注射剤とする。

(発明の効果)

ウルソール酸及びその塩はトリプシン阻害作用を示し、しかも日常食する果実や漢方生薬を起源とする物質であり、極めて安全性が高い。従って、肺炎に対する治療薬として極めて有用である。

(実施例)

以下、本発明を実施例に基づき詳細に説明する。
急性毒性試験

マウスを用い、経口投与でウルソール酸の急性毒性試験を行ったところ、LD₅₀は5,500mg/kgであった。従って、ウルソール酸は毒物学的に極めて安全性が高い物質といえる。

トリプシン阻害作用試験

インヴィトロ(in vitro)でのウルソール酸のト

リプシン阻害作用は村松らの方法(The Journal of Biochemistry, 58, 214 (1965))に準じて行った。

即ち、37℃、10分間の反応でトリプシン1.5mgがパートシルアルギニンメチルエステルを加水分解する作用を50%抑制するウルソール酸の濃度を測定した。なお、対照薬としてメシル酸ガベキサートを用いた。結果は以下の通りである。

物質名	濃度(IC ₅₀)
ウルソール酸	3.2×10^{-5} M
メシル酸ガベキサート	2.0×10^{-5} M

従って、ウルソール酸は市販の肺炎治療薬と同等のトリプシン阻害作用を有する。

実施例1

肺炎治療薬の製剤例

カプセル剤

ウルソール酸	100.0 mg
乳糖	60.0 mg
結晶セルロース	33.0 mg

カルシウムカルボキシメチルセルロース	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	4.0 mg
	200.0 mg

前記成分を混合し、ゼラチンカプセルに充填した。

実施例 2

細粒剤

ウルソール酸	50.0 mg
乳糖	250.0 mg
ソルビット	75.0 mg
コーンスターチ	110.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	15.0 mg
	500.0 mg

前記成分を混合し細粒化した。

実施例 3

注射剤

ウルソール酸は水に難溶な為、1N水酸化ナトリウム水溶液とエタノールの混合比が3:8の混合液でウルソール酸を10%濃度に溶解した後、得られた溶液を注射用蒸留水で希釈し、0.22μのミ

リポアフィルターで無菌濾過して、バイアル瓶に分注して注射液とした。なお、一般的に注射剤としては1mg/mlとなるように調整すればよく、この実施例では1mlずつ分注してウルソール酸1mgを含む注射剤とした。

特許出願人 雪 印 乳 業 株 式 会 社
代 理 人 弁 理 士 舟 橋 榮 子

